

R と RStudio の使い方

芳賀敏郎 (2014) 医薬品開発のための統計解析 第2部 実験計画法

5 2因子実験

5.2 2因子実験 (質的因子×質的因子)

テキストと利用上の注意

●テキスト

芳賀敏郎（2011）医薬品開発のための統計解析

第2部 実験計画法 改訂版、サイエンティスト社、p.294

（サイトへアップすることに対して、サイエンティスト社の了解を得ています）

●Rによる解析事例を紹介

R スクリプトの出力結果を紹介します（tidyverse 系には次期バージョンで対応します）

R スクリプト（文字コードUTF-8に設定）を、このサイトから[ダウンロード](#)できます

R スクリプトを [Compile Report] することにより、Word または HTML で見ることが出来ます

R と RStudio の設定と基本的な使い方は「[R と RStudio の使い方](#)」を参照してください

R の出力結果の見方は、テキストとそれを解説した [PDF ファイル](#) を参照してください

グラフ表示は、解析手段として、必要最小限の表現に止めています

●自己責任で利用

上記のことを理解した上で、自己責任により利用してください

第2部 実験計画法

- 1 因子実験 質的因子
 - 1.1 繰り返し数が等しい場合、1.2 繰り返し数が異なる場合
 - 1.3 多重比較、1.4 ばらつきを特性値とする実験
 - 1.5 ノンパラメトリック検定
- 量的因子
 - 2.1 直線関係の場合、2.2 非直線関係の場合
 - 2.3 ダミー変数による質的因子の効果の推定
- 乱塊法 3.1 質的因子の乱塊法、3.2 量的因子の乱塊法、3.3 欠測値のある場合
- 共分散分析 4.1 共分散分析の目的、4.2 解析手順、4.3 医薬品開発における共分散分析の例
- 2 因子実験** 5.1 2 因子実験の基礎、**5.2 質的因子×質的因子**、5.3 質的因子×量的因子
- 5.4 質的因子×量的因子（変形）、5.5 量的因子×量的因子
- 多因子実験 6.1 多因子実験の基礎、6.2 スクリーニング計画、6.3 応答曲面計画
- 変量モデルほか . . . 7.1 1 因子実験、7.2 枝分れ実験、7.3 乱塊法の拡張、7.4 経時データ、7.5 交差試験



実験データ

● 表示5.2.1 データと基本計算

スクリプトファイル：Green2-5-2.R

利用した関数：subset、unstack、colMeans

データフレーム df に
付値したデータ（一部）

```
> df
  sex group  y
1  B1  A0  11.0
2  B1  A1  11.3
3  B1  A2  11.8
4  B1  A3  11.5
5  B1  A0  10.7
6  B1  A1  11.3
. . . . .
```

雄（B1）の
データフレーム
df1 の内容と
平均値

雌（B2）の
データフレーム
df2 の内容と
平均値

```
df1 <- subset(df, sex == "B1")
df2 <- subset(df, sex == "B2")

s <- unstack(df1, df1$y ~ df1$group)
s["mean",] <- colMeans(s)
```

```
##           A0          A1          A2          A3
## 1      11.0  11.300  11.800  11.500
## 2      10.7  11.300  12.200  12.000
## 3      11.4  10.900  12.100  12.400
## 4      10.9  11.200  10.800  11.000
## mean  11.0  11.175  11.725  11.725
```

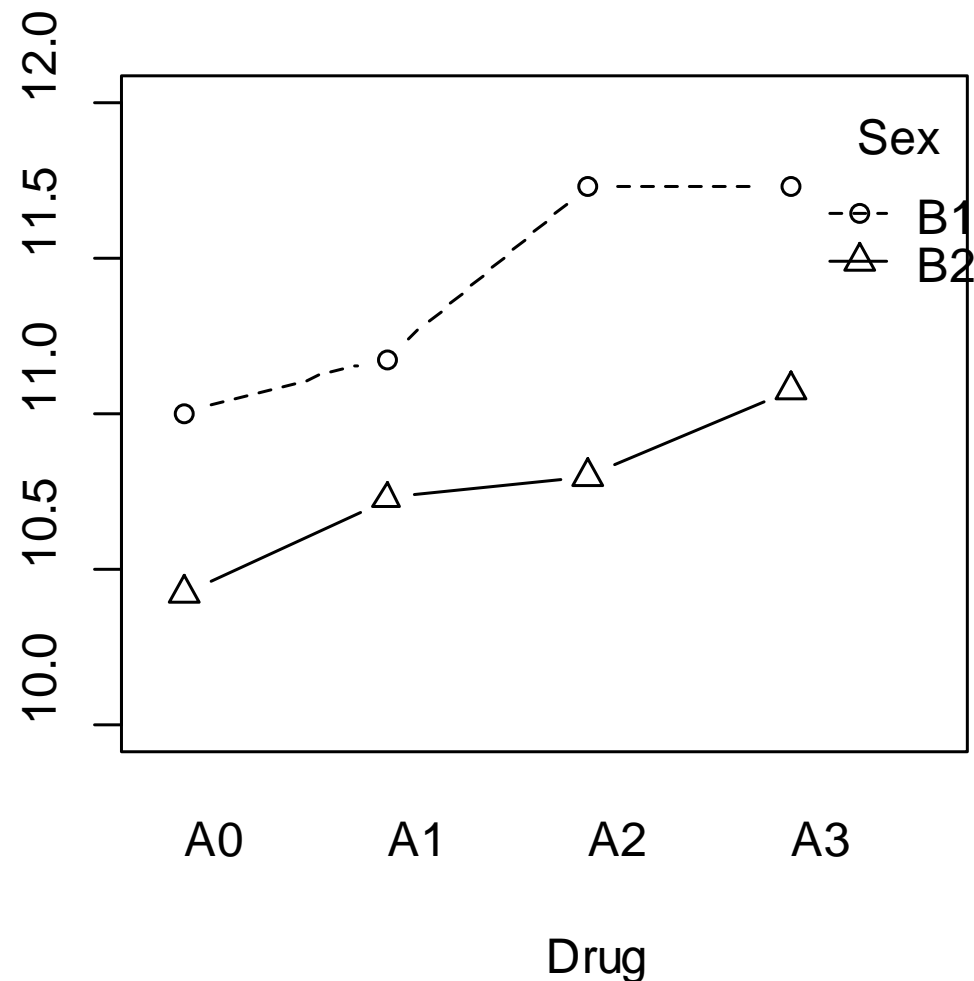
```
##           A0          A1          A2          A3
## 1      10.200  10.900  10.5  10.900
## 2      10.800  11.300  10.8  10.500
## 3      10.500  10.300  10.8  11.300
## 4      10.200  10.400  11.1  11.600
## mean  10.425  10.725  10.8  11.075
```

●表示5.2.1 データと基本計算

スクリプトファイル：Green2-5-2.R

利用した関数：interaction.plot

```
interaction.plot(  
  x.factor      = df$group,      # x軸  
  trace.factor  = df$sex,        # 区別する変数  
  response      = df$y,          # y軸  
  fun           = mean,          # 平均値をプロット  
  type         = "b",            # 点と線のグラフ  
  legend       = TRUE,          # 凡例を表示  
  ylim        = c(10, 12),      # y軸の範囲  
  xlab        = "Drug",         # x軸のタイトル  
  ylab        = "response",     # y軸のタイトル  
  pch        = c(1, 2),        # 点の記号の種類  
  . . . . .  
)
```





● 表示5.2.2 雌雄別の分散分析表

スクリプトファイル：Green2-5-2.R

利用した関数：lm、car::Anova

方法

雌雄別に分割したデータフレームについて、それぞれ回帰分析 (§2.1) を行い、分散分析表を表示する

雄の分散分析表

質的因子の効果が0になる節約

分散分析に平方和タイプIIIを使用 (この事例ではタイプIと同じ)

```
lm_out1 <- lm(y ~ group, data = df1,
              contrasts = list("contr.sum"))
Anova(lm_out1, type = 3)

## Anova Table (Type III tests)
## Response: y
##           Sum Sq Df  F value Pr(>F)
## (Intercept) 2081.64  1 9243.1776 <2e-16 ***
## group        1.69  3   2.4968 0.1095
## Residuals    2.70 12
```

タイプIII

"contr.sum"
効果の和が0



雌雄を合わせた解析

- 表示5.2.3 雌雄を合わせた分散分析表、表示5.2.4 モデルのあてはめの画面
表示5.2.5・表示5.2.6 JMP による解析結果

スクリプトファイル

Green2-5-3.R

利用した関数

lm、car::Anova

summary

方法

交互作用の項を

追加

(sex * group でも

同じ)

```
lm_out <- lm(y ~ sex + group + sex*group, data = df,
             contrasts = list(sex = "contr.sum",
                             group = "contr.sum"))
```

交互作用の項

```
summary(lm_out)
```

効果の和が0

##		Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
##	(Intercept)	11.08125	0.07625	145.331	< 2e-16	***
##	sex1	0.32500	0.07625	4.262	0.000271	***
##	group1	-0.36875	0.13207	-2.792	0.010111	*
##	group2	-0.13125	0.13207	-0.994	0.330225	
##	group3	0.18125	0.13207	1.372	0.182624	
##	sex1:group1	-0.03750	0.13207	-0.284	0.778885	
##	sex1:group2	-0.10000	0.13207	-0.757	0.456302	
##	sex1:group3	0.13750	0.13207	1.041	0.308183	



雌雄を合わせた解析

- 表示5.2.3 雌雄を合わせた分散分析表
表示5.2.5・表示5.2.6 JMP による解析結果

スクリプトファイル

Green2-5-3.R

利用した関数

lm、car::Anova

summary

方法

この事例では平方和タイプ I
と同じ結果

```
Anova(lm_out, type = 3)
## Anova Table (Type III tests)
##
## Response: y
##          Sum Sq Df    F value    Pr(>F)
## (Intercept) 3929.4  1 21121.1355 < 2.2e-16 ***
## sex          3.4   1   18.1680  0.000271 ***
## group        2.3   3    4.1232  0.017148 *
## sex:group    0.2   3    0.4345  0.730277
## Residuals   4.5  24
```

タイプIII

雌雄を合わせた解

●表示5.2.7 JMPの「プロファイル」出力

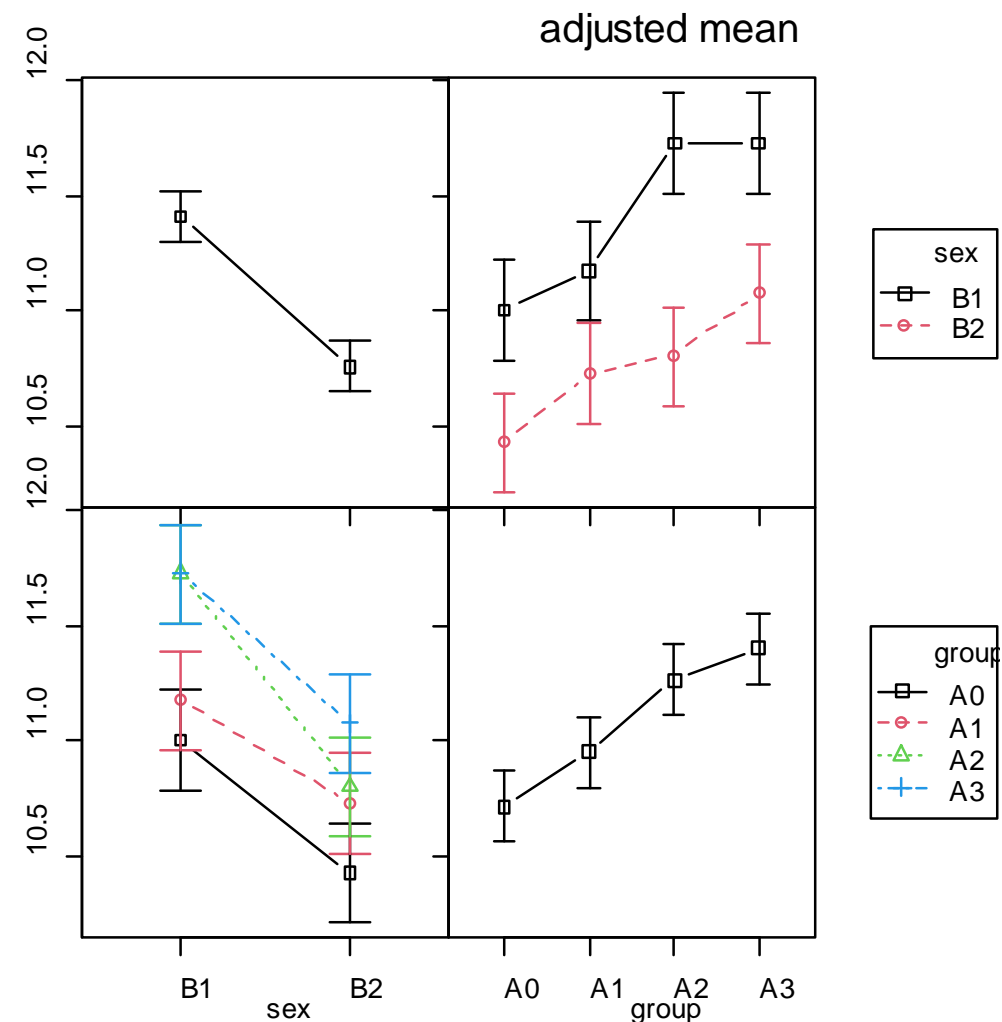
スクリプトファイル：Green2-5-2.R

利用した関数：lm、phia::interactionMeans、plot

```
phia_out <- interactionMeans(lm_out)
phia_out
```

```
plot(phia_out)
```

##	sex	group	adjusted mean	std. error
## 1	B1	A0	11.000	0.2156627
## 2	B2	A0	10.425	0.2156627
## 3	B1	A1	11.175	0.2156627
## 4	B2	A1	10.725	0.2156627
## 5	B1	A2	11.725	0.2156627
## 6	B2	A2	10.800	0.2156627
## 7	B1	A3	11.725	0.2156627
## 8	B2	A3	11.075	0.2156627



●表示5.2.8 欠測値のある場合の解

スクリプトファイル：Green2-5-2.R

利用した関数

lm、car::Anova

summary

方法

データフレーム df の
32行目を削除、df3 に

付値

これまで同様に解析

欠測値があるので、

平方和タイプ III の結果

はタイプ I の結果と

異なる

```
df3 <- df[-32, ] # 32行目を削除
lm_out3 <- lm(y ~ sex + group + sex*group, data = df3,
             contrasts = list(sex = "contr.sum",
                             group = "contr.sum"))
Anova(lm_out3, type = 3)
```

##		Sum Sq	Df	F value	Pr(>F)	
##	(Intercept)	3757.4	1	21090.7126	< 2.2e-16	***
##	sex	3.7	1	20.7480	0.0001411	***
##	group	1.8	3	3.4147	0.0343552	*
##	sex:group	0.3	3	0.5301	0.6661024	
##	Residuals	4.1	23			

自由度が1減

- 表示5.2.8 欠測値のある場合の解

スクリプトファイル：Green2-5-2.R

利用した関数

lm、car::Anova、summary

方法

欠測値があるので、

平方和タイプIの結果と異なる

(個々の平方和の計は
全体の平和和と不一致)

```
Anova(lm_out3, type = 3)
## Anova Table (Type III tests)
##
## Response: y
##           Sum Sq Df    F value    Pr(>F)
## (Intercept) 3757.4  1 21090.7126 < 2.2e-16 ***
## sex          3.7   1   20.7480 0.0001411 ***
## group        1.8   3    3.4147 0.0343552 *
## sex:group    0.3   3    0.5301 0.6661024
## Residuals   4.1  23
```

タイプIII



補足：個々の平均値の比較

● 2 因子の分散分析の後の事後検定

個々の水準組み合わせの中から、最適な組み合わせ条件を選択したい
特定の因子の主効果を比較したい
探索的に様々な平均値を比較したいなど

利用上の注意

交互作用が有意か、2 因子の主効果が有意か、1 因子の主効果が有意か
有意ではない効果を見捨てるかなど、分散分析の結果次第で対応が変わってくる
利用にあたっては、十分注意

以降の説明は、単に関数の指定方法を説明するために行う

補足：個々の平均値の比較

- 雌雄と薬剤のすべての組み合わせの対比較（ $2 \times 4 = 8$ 組、28回の対比較）

```
lm_out <- lm(y ~ sex + group + sex*group, data = df,
             contrasts = list(sex = "contr.sum", group = "contr.sum"))
emmeans_out <- emmeans(lm_out, pairwise ~ sex:group, adjust = "tukey")
emmeans_out$contrasts
```

##	contrast	estimate	SE	df	t.ratio	p.value	
##	B1 A0 - B2 A0	0.575	0.305	24	1.885	0.5729	
##	B1 A0 - B1 A1	-0.175	0.305	24	-0.574	0.9989	
##	B1 A0 - B2 A1	0.275	0.305	24	0.902	0.9830	
##						
##	B2 A2 - B2 A3	-0.275	0.305	24	-0.902	0.9830	
##	B1 A3 - B2 A3	0.650	0.305	24	2.131	0.4245	
##							
##	P value adjustment: tukey method for comparing a family of 8 estimates						

「:」で結ぶ

補足：個々の平均値の比較

●雌雄別に薬剤の平均値を対比較

「:」ではなく「|」

```
emmeans(lm_out, specs = pairwise ~ group|sex, adjust = "tukey")
```

```
## sex = B1:
```

雄 中での比較

## contrast	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
## A0 - A1	-0.175	0.305	24	-0.574	0.9389
## A0 - A2	-0.725	0.305	24	-2.377	0.1089
## A0 - A3	-0.725	0.305	24	-2.377	0.1089
## A1 - A2	-0.550	0.305	24	-1.803	0.2963
## A1 - A3	-0.550	0.305	24	-1.803	0.2963
## A2 - A3	0.000	0.305	24	0.000	1.0000

```
##
```

雌 中での比較

```
## sex = B2:
```

```
. . . . .
```

```
## P value adjustment: tukey method for comparing a family of 4 estimates
```

補足：個々の平均値の比較

- 雌雄を合わせて薬剤の平均値を対比較

```
emmeans(lm_out, specs = pairwise ~ group, adjust = "tukey")
## NOTE: Results may be misleading due to involvement in interactions
## contrast estimate      SE df t.ratio p.value
## A0 - A1      -0.237 0.216 24 -1.101  0.6922
## A0 - A2      -0.550 0.216 24 -2.550  0.0772
## A0 - A3      -0.688 0.216 24 -3.188  0.0193
## A1 - A2      -0.312 0.216 24 -1.449  0.4825
## A1 - A3      -0.450 0.216 24 -2.087  0.1861
## A2 - A3      -0.138 0.216 24 -0.638  0.9188
##
## Results are averaged over the levels of: sex
## P value adjustment: tukey method for comparing a family of 4 estimates
```

注意書き

補足：個々の平均値の比較

- 2 要因のすべての組み合わせで、ある組み合わせを基準とした比較

基準との比較を
指定

基準の
組み合わせ番号

```
emmeans(lm_out, specs = trt.vs.ctrl ~ sex:group, ref = 1)
##      contrast      estimate      SE df t.ratio p.value
## B2 A0 - B1 A0    -0.575 0.305 24  -1.885  0.3034
## B1 A1 - B1 A0     0.175 0.305 24   0.574  0.9599
## B2 A1 - B1 A0    -0.275 0.305 24  -0.902  0.8526
## B1 A2 - B1 A0     0.725 0.305 24   2.377  0.1282
## B2 A2 - B1 A0    -0.200 0.305 24  -0.656  0.9403
## B1 A3 - B1 A0     0.725 0.305 24   2.377  0.1282
## B2 A3 - B1 A0     0.075 0.305 24   0.246  0.9972
##
## P value adjustment: dunnettx method for 7 tests
```




- 作成 片瀬雅彦
- 作成時期 2021年7月16日